

2002年6月28日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

ノバルティス（スイス）が発表しました、ローコールに関するリリースの日本語訳をご参考までにお届けします。

ローコール®の投与が狭窄冠動脈の血管拡張術後の主要心イベントのリスクを低下させることを証明

画期的な臨床試験結果 - Journal of the American Medical Association (JAMA)に発表

2002年6月25日、スイス、バーゼル市 - 血管形成術（狭窄冠動脈を拡げるための処置）を初めて施行した直後から開始された、高コレステロール血症治療薬ローコール®（一般名：フルバスタチンナトリウム）80 mg^{*}の投与によって、術後2度目の主要心イベントのリスクが、正常コレステロール値の患者においても、22%と有意に低下することが、画期的な臨床試験である Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)により証明され、その結果が、6月26日付けの Journal of the American Medical Association (JAMA) に発表されました。年間に180万例が血管形成術を受けていますが、スタチン系薬剤の臨床試験として初めて、血管形成術後の患者を対象として実施されたプロスペクティブ試験 LIPS の結果は、それらの患者にとって大きな意味を持つことになるでしょう¹。ノバルティスは、LIPS で得られた所見を用いて、ローコールの適応の追加申請を行う予定です。

JAMA に発表された文献の筆頭著者であり、LIPS の治験責任医師を務めたパトリックゼルース教授（Patrick Serruys, MD, PhD, Professor of Interventional Cardiology at Erasmus Medical Centre, University Hospital, Rotterdam, The Netherlands）は「LIPS で得られた科学的エビデンスは、血管形成術やその他の類似の処置を含む経皮的冠インターベンション（PCI）後の患者に対する治療法の見直しを迫るものであった」と述べており²、さらに「LIPS の結果は、フルバスタチン投与を PCI 後早期に開始することによって、血清コレステロール値に関わらず、心臓発作や冠動脈手術などの致死のおよび非致死的心イベントに対する予防効果が高まるという知見を裏付けている」との見解を示しています。

LIPS の被験者集団における血清 LDL コレステロール値の平均値は、エントリー時で132 mg/dL (3.4 mmol/L) でした。つまり、被験者の半数は、血清コレステロールのベースライン値が正常範囲内であったこととなります。ローコール投与によるリスク低下率も同様に、血清コレステロールのベースライン値とは関連していませんでした。このことから、著者のパトリックゼルース教授らは「PCI 後のスタチン投与の適否は、血清コレステロールのベースライン値だけでなく、各患者における心イベント発生リスクの総合的評価に基づいて判断すべきである」と結論づけています。

LIPS は、スタチン系薬剤、特にローコールの有効性について評価検討を行う目的で、PCI 初回施行後の患者のみを対象として実施された、初めてのプロスペクティブ、無作

為化、プラセボ比較試験です。対象となったのは、早期の冠動脈疾患を有し、術後 2 度目の主要有害心イベントのリスクが高い患者です。PCI を施行された 180 万例のうち、90%においては、術後間もなく胸痛（狭心症）の改善がみられますが、66%の患者は、術後 10 年以内に死亡するかまたは心イベントを発現しています²。

LIPS は、世界 10 カ国（欧州諸国、カナダおよびブラジル）内の 57 施設において登録された患者 1,677 例を対象として、4 年間にわたって実施されました。同試験では、PCI 初回施行後の患者において、術後に初めて主要有害心イベントが発現するまでの期間について検討が行われました。主要有害心イベントと定義されたのは、心臓死、非致死的心臓発作、冠動脈バイパス移植術の施行または PCI の再施行でした。被験者は、PCI 初回施行後の退院前に、ローコール 80 mg/日（40 mg × 1 日 2 回）投与群またはプラセボ投与群に無作為に割り付けられました¹。

LIPS では、ローコール 80 mg/日（40 mg × 1 日 2 回）投与群における主要有害心イベントのリスクが、プラセボ群と比較して 22%と有意に低下しました（ $p = 0.01$ ）²。さらに、特定のハイリスク患者群では、ローコール投与の効果はより大きいものでした。糖尿病を合併した患者では、ローコール投与例における主要心イベントのリスクが、プラセボ投与例に比べて 47%低下しました²（ $p = 0.04$ ）。また、LIPS では、多枝病変を有するハイリスク患者群でも、主要心イベントのリスクがローコール投与例において、プラセボ投与例と比較して 34%低下しました（ $p = 0.01$ ）²。さらに、ステント留置術歴については、その有無に関わらずローコール投与による効果は同程度でした²。また、ローコール投与例のみについてみた場合、不安定狭心症患者群におけるリスク低下率（28%）は、安定狭心症患者群におけるリスク低下率（20%）よりも大きくなっていました。

LIPS のデータはまた、ローコールの安全性プロファイルが優れていることもはっきりと示しています。すなわち、3~4 年間のフォローアップ期間中に、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）について、正常上限（ULN）の 10 倍を超える有意な上昇はありませんでした。CPK の高値は、スタチン系薬剤の投与下で生じうる副作用である横紋筋融解症の指標とされています。こうした安全性データは、ローコールによる単剤療法の行なわれたすべての無作為化比較臨床試験の被験者計 9,000 例以上のデータに基づく、最近の解析結果とも一致しています。この解析では、臨床的に関連する CPK 値上昇の発現率について、ローコール各用量群とプラセボ群との間に有意差はみられませんでした³。

なお、ローコール®は、日本においてはノバルティス ファーマおよび田辺製薬より販売されています。

注）この臨床試験は海外で実施されたものであり、上記のローコールの用法・用量は日本で承認された用法・用量とは異なっています。

* 日本で承認されている用法・用量：フルバスタチンとして、通常、成人には 1 日 1 回夕食後 20mg ~ 30mg を経口投与する。

なお、投与は 20mg より開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には 1 日 60mg まで増量できる。

¹ Ruygrok PN, de Jaegere PT, van Domburg RT, et al. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1669-77.

² Patrick WJC Serruys, MD, PhD, et al. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention. Draft Manuscript. *JAMA*. June 26, 2002.

³ Benghozi et al. Frequency of creatinine kinase elevation during treatment with fluvastatin. *Am J Card* 2002, Jan 15.

上記の発表には、現時点での将来への予想と期待が一部含まれております。従って、その内容に関しては、また将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、将来の結果が現在の予想と異なる可能性があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けております Form 20-F をご参照ください。

ノバルティスは、医薬品、コンシューマーヘルス、ジェネリック、アイケア、動物薬を事業の柱とする、ヘルスケアにおける世界的リーダーで、ニューヨーク証券取引所に上場しています。ノバルティス グループの継続する事業の 2001 年度の売り上げは 320 億スイフラン（約 2 兆 2,400 億円）、研究開発には約 42 億スイフラン（2,940 億円）を投資しています。スイス・バーゼル市に本拠を置くノバルティスは、約 71,000 人の社員を擁し、世界 140 カ国以上で事業を行っています。詳細は、<http://www.novartis.com> をご覧ください。

以上